

УДК 615.322-06:616-092.19-02:616.379-008.64.001.4

І. В. Мерецька

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

## ВПЛИВ НОВОГО ГІПОГЛІКЕМІЧНОГО РОСЛИННОГО ЗБОРУ НА ДИНАМІКУ ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

*За умов цукрового діабету, викликаного дексаметазоном, встановлено підвищення рівня фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та зниження концентрації інтерлейкіну-4 (ІЛ-4). Призначення нового гіпоглікемічного збору з профілактичною метою супроводжувалось вірогідним зменшенням концентрації ФНП- $\alpha$  та зростанням рівня ІЛ-4, більш вираженим порівняно зі збором "Арфазетин". Застосування рослинних фітозасобів у лікувальному режимі при дексаметазоновому діабеті призводить до вірогідного зниження концентрації ФНП- $\alpha$  та викликає незначне підвищення рівня ІЛ-4.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** цукровий діабет, дексаметазон, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-4, рослинний збір.

**ВСТУП.** Цукровий діабет є розповсюдженою причиною виникнення тяжких ускладнень та інвалідизації населення в розвинених країнах світу [9]. За оцінкою експертів ВООЗ, число хворих до 2030 р. буде становити 366 млн, причому кожні 12–15 років відбувається подвоєння кількості пацієнтів [11]. На основі даних епідеміологічних досліджень, які проводять у світі, можна стверджувати, що цифри щодо розповсюдженості цукрового діабету 2-го типу (ЦД 2-го типу) занижені: мінімум третина хворих не підозрює про наявність у них захворювання і не отримує адекватної терапії [1].

Незважаючи на активні дослідження в галузі лікування цукрового діабету, появу нових цукрознижувальних лікарських засобів, досягнення стійкої компенсації вуглеводного та інших порушених видів обміну і попередження розвитку ускладнень є актуальними завданнями і потребують вирішення.

На сьогодні є всі підстави вважати, що саме цитокіни відіграють одну із ключових ролей у патогенезі цукрового діабету [1, 6, 8].

Слід зазначити, що інформація, викладена у роботах, присвячених цитокіновому статусу за умов ЦД 2-го типу, часто є суперечливою і перебуває на стадії накопичення. Тому такі дослідження актуальні. Оскільки порушення балансу в системі цитокінів відіграє важливу роль у хронізації та прогресуванні захворювання, не менш важливим є вивчення харак-

теру і спрямованості змін у цитокіновому профілі під впливом різних антидіабетичних лікарських препаратів.

Вивчали новий гіпоглікемічний рослинний збір, до складу якого входять пагони чорниці, плоди шипшини, листя стевії, корені цикорію, кореневище пирію повзучого та ін., які використовують у нетрадиційній медицині самостійно або у вигляді різноманітних зборів для зниження рівня цукру в крові [4].

Метою даної роботи було вивчити рівень цитокінів за умов експериментального ЦД і провести порівняльний аналіз характеру змін концентрації цитокінів при введенні різних гіпоглікемічних фітозасобів у профілактичному та лікувальному режимах.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Дослідження проведено на статевозрілих щурах масою 200–250 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію на повноцінному харчовому раціоні з вільним доступом до води. Дослідження виконано відповідно до національних Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Україна, 2001). Тварин було поділено на такі групи: 1-й – інтактний контроль; 2-й – контрольна патологія (щури, в яких викликали експериментальний ЦД підшкірним введенням розчину дексаметазону в дозі 0,125 мг/кг протягом 13 діб) [5]. Розвиток ЦД під впливом дексаметазону оцінювали шляхом визначення концентрації глюкози в крові щурів, отриманої з хвостової вени. Діабетиками вважали тва-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© І. В. Мерецька, 2012.

рин, в яких рівень глікемії становив понад 12 ммоль/л. До 3-ї групи входили щури, яким на фоні введення дексаметазону у вказаній дозі вводили 1 раз на день досліджуваний фітозбір внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда в дозі 10 мл/кг маси тіла впродовж 13 діб. Як препарат порівняння було обрано антидіабетичний збір "Арфазетин". Тварини 4-ї групи на фоні введення дексаметазону в зазначеній дозі отримували збір "Арфазетин" внутрішньошлунково в дозі 10 мл/кг маси тіла протягом 13 діб. Щури 5-ї та 6-ї груп одержували після діагностованого ЦД досліджуваний рослинний збір і збір "Арфазетин" у вищевказаних дозах за наведеними методиками протягом 15 діб. Тваринам 7-ї групи вводили фізіологічний розчин у вищенаведений спосіб протягом 15 діб після діагностованого ЦД, вони слугували контролем до 5-ї і 6-ї дослідних груп.

Вміст фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та рівень інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою імуноферментного аналізатора Stat FAX-303 PLUS із використанням тест-систем ТОВ "Укрмедсервіс" (Україна). Результати досліджень опрацьовували статистично із застосуванням t-критерію Стюдента для незалежних виборок.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Аналіз отриманих результатів вказує на зміни рівня цитокінів за умов експериментального діабету, викликаного дексаметазоном. У групі контрольної патології спостерігали вірогідне підвищення концентрації ФНП- $\alpha$  у 2,9 раза, разом із тим, мало місце зниження кількості ІЛ-4 в 4,7 раза, вірогідне відносно інтактних тварин (табл.).

Цитокіни являють собою розчинні низькомолекулярні білкові або поліпептидні гормоноподібні імуномодулятори, що синтезуються і секретуються клітинами імунної системи: лімфоцитами (лімфокіни), макрофагами/мо-

ноцитами (монокіни), а також ендотеліальними клітинами кісткового мозку, фібробластами, адипоцитами та іншими видами клітин. Цитокіни є головними міжклітинними медіаторами імунної системи, а також беруть участь у багатьох фізіологічних та патологічних реакціях організму [6].

Фактор некрозу пухлини- $\alpha$  є типовим запальним цитокіном, характеризується широким спектром біологічної дії, його вважають одним із маркерів неспецифічного генералізованого запалення. Багато дослідників розглядає ФНП- $\alpha$  як медіатор інсулінорезистентності: він знижує активність тирозинкінази інсулінового рецептора і фосфорилювання тирозину – субстрату інсулінового рецептора, індукуює апоптоз інсулінопродукуючих клітин, особливо при одночасному застосуванні з ІЛ-1, а також гальмує експресію внутрішньоклітинних переносників глюкози [2]. У сучасній літературі є дані про зв'язок ФНП- $\alpha$  з резистентністю до інсуліну та артеріальним тиском у хворих на ЦД 2-го типу [8, 10].

Виявлене нами зростання концентрації ФНП- $\alpha$  у сироватці крові при ЦД підтверджується результатами інших дослідників [2, 8]. Вони при цьому також зазначають, що більш виражене підвищення секреції ФНП- $\alpha$  спостерігають на початковому етапі ЦД, ніж при тривалому перебігу даного захворювання.

ІЛ-4 належить до плейотропних антизапальних цитокінів 2-го типу. В літературі є лише поодинокі повідомлення про дослідження ІЛ-4 при ЦД, в яких показано, що даний інтерлейкін чинить захисну дію при аутоімунній деструкції  $\beta$ -клітин у гризунів за ЦД. Інші вказують на те, що за певних умов така дія може і не спостерігатись [3].

Отримані нами результати щодо вмісту ІЛ-4 у периферичній крові за умов експериментального ЦД узгоджуються з даними деяких авторів, які свідчать про зниження рівня ІЛ-4 у хворих на початкових стадіях ЦД і предіабету [7].

Таблиця – **Зміни концентрації цитокінів під впливом рослинних цукрознижувальних середників за умов експериментального діабету ( $M \pm m$ ,  $n=8$ )**

Група тварин	Показник	
	ФНП- $\alpha$	ІЛ-4
Інтактний контроль	4,70 $\pm$ 0,29	24,12 $\pm$ 1,21
Контрольна патологія	13,52 $\pm$ 1,16*	5,18 $\pm$ 0,32*
3-тя група	6,56 $\pm$ 0,35 <sup>#</sup>	20,40 $\pm$ 1,18 <sup>#</sup>
4-та група	7,05 $\pm$ 0,42 <sup>#</sup>	18,97 $\pm$ 1,16 <sup>#</sup>
5-та група	10,13 $\pm$ 0,84 <sup>#</sup>	7,03 $\pm$ 0,88
6-та група	10,25 $\pm$ 0,81 <sup>#</sup>	7,18 $\pm$ 0,96
7-ма група	12,96 $\pm$ 1,18*	5,75 $\pm$ 0,36*

Примітка. \* – вірогідно відносно інтактного контролю ( $p < 0,05$ ); <sup>#</sup> – вірогідно відносно контрольної патології ( $p < 0,05$ ).

Призначення рослинних препаратів на фоні введення дексаметазону (3-тя і 4-та групи тварин) супроводжувалось відновленням цитокінового балансу. В щурів, які отримували досліджуваний рослинний збір із профілактичною метою, концентрація ФНП- $\alpha$  знизилась у 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), у тварин, яким вводили засіб "Арфазетин" за такою методикою, кількість цього цитокіну зменшилась в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ). Досліджуваний засіб вірогідно збільшував вміст ІЛ-4 в 3,9 раза, тоді як фітозбір "Арфазетин" – в 3,7 раза ( $p < 0,05$ ).

Зміни досліджуваних цитокінів були менш вираженими у групах тварин, яким рослинні середники вводили з лікувальною метою (5-та і 6-та групи). Так, концентрація ФНП- $\alpha$  знизилась у 5-й і 6-й групах однаково – в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). У вказаних групах спостерігали тенденцію до підвищення рівня ІЛ-4: вміст його зростав у 1,4 раза в 5-й і 6-й групах щурів ( $p > 0,05$ ).

Тварини 7-ї експериментальної групи не зазнали вірогідних змін, значення досліджуваних показників залишились практично на рівні щурів контрольної патології і були вірогідними відносно інтактних.

З огляду на провідну роль ФНП- $\alpha$  у розвитку інсулінорезистентності при ЦД 2-го типу [2] й антидіабетичну дію ІЛ-4 [6, 11] та виходячи з отриманих результатів, досліджуваний рослинний збір можна вважати більш ефективним, порівняно зі збором "Арфазетин", щодо впливу на ці міжклітинні медіатори.

**ВИСНОВКИ.** Експериментальний діабет, викликаний дексаметазоном, супроводжується підвищенням рівня ФНП- $\alpha$  та зниженням концентрації ІЛ-4. Призначення нового гіпоглікемічного збору з профілактичною метою спричиняє вірогідне зменшення концентрації ФНП- $\alpha$  та зростання рівня ІЛ-4 за умов експериментального цукрового діабету, більш виражене порівняно зі збором "Арфазетин". Застосування рослинних фітозасобів у лікувальному режимі при дексаметазоновому діабеті призводить до вірогідного зниження концентрації ФНП- $\alpha$  та викликає незначне підвищення рівня ІЛ-4.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні впливу досліджуваного рослинного збору на показники імунного статусу при моделюванні стрептозотоцинового цукрового діабету.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балаболкин М. И. Патогенез сахарного диабета / М. И. Балаболкин, И. И. Дедов // Мед. акад. журн. – 2006. – № 3. – С. 3–15.
2. Біловол О. М. Активність фактора некрозу пухлин- $\alpha$  та інтерлейкіну-6 в сироватці крові у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу / О. М. Біловол, П. П. Кравчун // Ліки України. – 2010. – № 8 (144). – С. 101–103.
3. Возианов А. Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства / А. Ф. Возианов, А. К. Бутенко, К. П. Зак. – К. : Наукова думка, 1998. – 315 с.
4. Волошин О. І. Сучасні аспекти фітотерапії цукрового діабету / О. І. Волошин, О. В. Глубоченко // Междунар. эндокрин. журн. – 2010. – № 5 (29). – С. 47–54.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
6. Ершов Ф. И. Цитокины – новое поколение биотерапевтических препаратов / Ф. И. Ершов // Вестник Рос. АМН. – 2006. – № 9–10. – С. 45–50.
7. Имунные и неиммунные нарушения при сахарном диабете типа 1 у детей / В. М. Делягин, И. Э. Волков, А. Г. Румянцев [и др.] // Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2004. – № 2. – С. 76–80.
8. Кравчун Н. О. Фактор некрозу пухлин- $\alpha$  та цукровий діабет 2 типу / Н. О. Кравчун // Проблеми ендокринної патології. – 2005. – № 3. – С. 3–8.
9. Маньковский Б. Н. Профилактика сахарного диабета – мечта или реальность? / Б. Н. Маньковский // Мистецтво лікування. – 2005. – № 4. – С. 54–55.
10. Inhibitory effects of suppressor of cytokine signaling-3 on tumor necrosis factor- $\alpha$  induced signaling in pancreatic beta cells / C. Bruun, P. E. Heding, S. G. Ronn [et al.] // Diabetologia. – 2005. – № 48. – P. 181–206.
11. Santangelo C. Suppressor of cytokine signaling gene expression in human pancreatic islets: modulation by cytokines / C. Santangelo, A. Scipioni, L. Marselli // European J. of Endocrinology. – 2005. – № 152. – P. 485–489.

## **ВЛИЯНИЕ НОВОГО ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СБОРА НА ДИНАМИКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

### **Резюме**

*В условиях сахарного диабета, вызванного дексаметазоном, установлено повышение уровня фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и снижение концентрации интерлейкина-4 (ИЛ-4). Назначение нового гипогликемического сбора с профилактической целью сопровождалось достоверным уменьшением концентрации ФНО- $\alpha$  и возрастанием уровня ИЛ-4, более выраженным по сравнению со сбором "Арфазетин". Применение растительных фитосредств в лечебном режиме при дексаметазоновом диабете приводит к достоверному снижению концентрации ФНО- $\alpha$  и вызывает незначительное повышение уровня ИЛ-4.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет, дексаметазон, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, растительный сбор.

**I. V. Meretska**  
I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

## **THE INFLUENCE OF THE NEW HYPOGLYCEMIC HERBAL COLLECTION ON THE DYNAMICS OF THE CYTOKINE STATUS INDICES IN THE EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS**

### **Summary**

*In the conditions of diabetes mellitus, caused by dexamethason, there was determined the increase of the level of TNF- $\alpha$  and the decrease of concentration of IL-4. Prescription of the new hypoglycemic tea with a prophylactic purpose was accompanied with a significant decrease of concentration of TNF- $\alpha$  and increase of the level of IL-4 which is more expressive in comparison with the tea "Arfazetin". Application of herbal collection in treatment course at dexamethason diabetes leads to the significant decrease of concentration of TNF- $\alpha$  and causes inconsiderable increase of the level of IL-4.*

**KEY WORDS:** diabetes mellitus, dexamethason, TNF- $\alpha$ , IL-4, new hypoglycemic herbal collection.

Отримано 15.11.12

**Адреса для листування:** І. В. Мерецька, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.